STANF. UNIVERSITY LIBRARY
OCT
26
1911

Aus der chirurgischen Klinik der Kgl. Charité.
Direktor Prof. Dr. Hildebrand.

Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Trypsins auf die Gefässwand.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Hans Mück
aus Domnau (Ostpr.).

Tag der Promotion: 26. Juni 1911.

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Hildebrand.**

Meinen Eltern

in dankbarer Liebe gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/experimentellerb0000hans

Die Pathogenese der gesamten Pankreasaffektionen hat durch zahlreiche Autoren die verschiedenartigste Erklärung und Deutung gefunden. Diese Aufmerksamkeit der verschiedenen Disziplinen der medizinischen Wissenschaft ist aber erst durch mehrere bahnbrechende Arbeiten und epochemachende Erfindungen auf dieses für den gesamten Stoffwechsel so wichtige Organ gelenkt worden.

Bis zur Mitte des 16. Jahrhunderts war das Pankreas in bezug auf seine Bedeutung für den Körper noch sehr wenig, oder besser gesagt, gar nicht erforscht. Glaubte man doch in ihm ein Schutzorgan für die in seiner Nähe laufenden großen Gefäße oder ein Polster für den Magen zu sehen. Man verlegte in dasselbe den Sitz der mannigfaltigsten Krankheiten: der Melancholie, der Hypochondrie, des Wechselfiebers u. a., für die man keine Erklärung wußte.

Dieses mystische Dunkel, das über diesem so wichtigen Organ ruhte, wurde durch die Entdeckung seines Ausführungsganges im Jahre 1542 durch Wirsung geklärt und somit gleichzeitig die Bedeutung des Pankreas als Drüse festgelegt.

Was für eine Rolle aber das Sekret dieser Drüse in physiologischer Beziehung für den Gesamtorganismus spielte, war erst Mitte des 19. Jahrhunderts Claud Bernhards Untersuchungen zu verdanken, dessen wichtige Arbeiten die physiologische Funktion des Pankreas und ihre Bedeutung für den gesamten Stoffwechsel klarlegten.

Ueber die pathologischen Veränderungen aber herrschte noch lange völliges Dunkel, trotzdem die verschiedensten Arbeiten sich mit deren Aufklärung bemühten. Aber man

ist Schritt für Schritt in der Erforschung der merkwürdigsten und mannigfaltigsten Veränderungen vorwärts gegangen.

Balser (2) hat 1882 als erster die Aufmerksamkeit der praktischen Aerzte und Physiologen wie der Pathologen und Chirurgen auf eigentümliche gelbweiße, opake, herdweise auftretende Veränderungen im Fettgewebe, speziell im Netz und Mesenterium hingelenkt, Veränderungen, denen er eine große Bedeutung beilegte und sie als Fettnekrosen bezeichnete. Im Jahre 1892 hat Balser (3) seine Beobachtungen in bezug auf die Fettnekrosen dahin erweitert, daß er solche von denselben morphologischen Verhältnissen besonders bei algerischen und ungarischen Schweinen gefunden hat. „Die Fettnekrose ist", so überträgt er seine Ansicht auf den Menschen, „in kleinen Anfängen bei Menschen sehr häufig, in ihren schweren Formen nicht gar zu selten." Die chemische Beschaffenheit der Fettnekrosen auf das klarste bewiesen zu haben, ist das Verdienst Langerhans' (22, 23).

Die Zahl der Theorien über die Entstehungsweise und über die Bedeutung der Fettgewebsnekrosen — wie Langerhans diese Veränderungen nannte — sowie der mit ihnen gleichzeitig zusammen vorkommenden Pankreasnekrosen bezw. deren Verhältnis zueinander ist im Laufe der letzten 25 Jahre eine außerordentlich große geworden. Licht in dieses Chaos von Hypothesen und von Theorien geworfen zu haben, ist das Verdienst von Hildebrand (12). Zwar hat Langerhans im Jahre 1891 mit einem Pankreassaft, den er sich derart herstellte, daß er das Pankreas eines Kaninchens mit destilliertem Wasser mittelst Glassplitter zerrieb, und den er alsdann nach Filtration in das Fettgewebe eines anderen Kaninchens injizierte, einen einzigen positiven Erfolg erzielt. Er glaubte damit das kausale Verhältnis zwischen dem Pankreassaft bezw. Pankreasferment und den Fettgewebsnekrosen bewiesen zu haben. Ob nun aber wirklich dieser Pankreassaft wirksam ist —

denn nach dem einen einzigen positiven Erfolg, der auf evtl. Zufälligkeiten bezogen werden kann, wird man es unmöglich als bewiesene Tatsache ansehen dürfen — und ob ferner das fettspaltende Enzym, das Steapsin, die Ursache der Fettgewebsnekrose bezw. der Pankreasnekrose ist, dieser wichtigen Frage ist Hildebrand nähergetreten. Er hat die Vermutung Langerhans' einwandsfrei bestätigen können, daß die multiple Nekrose des Fettgewebes mit der Zersetzung des in den Zellen enthaltenen neutralen Fettes beginnt, und zwar indem „in oder an die Zelle irgendeine schädliche Substanz herantritt und die Zersetzung des Oeltropfens bedingt". Es ist nun Hildebrand als erstem gelungen, in klarer, überzeugender Weise, durch exakt ausgeführte und schlagende Experimente diese Vermutung zu stützen. Es ist ihm gelungen, nachzuweisen, daß das fettspaltende Ferment die Nekrosen sowohl des Pankreas wie des Fettgewebes erzeugt, daß ferner das Primäre die Pankreasaffektion darstellt und erst sekundär die Fettgewebsnekrose zustande kommt. Diese seine Entdeckung ist von einschneidender Bedeutung geworden für die richtige Beurteilung und Deutung der pathologischen Veränderungen der Fettgewebsnekrose wie der Pankreasnekrose, deren Beziehung zueinander, sowie der Würdigung der Pankreasaffektionen in bezug auf ihr mannigfaltiges, wechselvolles pathologisch-anatomisches Bild.

Eine der zahlreichen Schwierigkeiten, die von den Autoren, wenn auch nicht in gleicher Weise wie die Nekrosen, beachtet waren, war die Erklärung der bei Pankreasaffektionen vorkommenden Blutungen im Pankreas selbst, im peri- und parapankreatischen Gewebe, im Netz und im Mesenterium, sowie die Würdigung derselben für die Pankreaserkrankungen im ganzen. Vor allen Dingen war ein heißumstrittener Punkt die Frage nach der Herkunft der Hämorrhagien und deren Deutung für die Krankheitsformen der Pankreasaffektionen. Von zahlreichen

Autoren ist diese wichtige und interessante Frage ventiliert worden, sei es auf Grund rein theoretischer Erwägungen, sei es auf Grund von Tierexperimenten. Auch hier ist es wieder Hildebrand — und gleichzeitig mit ihm Jung (14) — der diese Frage beantwortet und durch klare Experimente dargetan hat, daß die Hämorrhagien infolge der eiweißverdauenden Wirkung des Trypsins entstünden.

Bevor ich hierauf näher eingehe, will ich — ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu erheben — aus der Literatur die verschiedensten Ansichten und Theorien, die sich über die Hämorrhagien gebildet haben, wiedergeben.

Die einen Autoren fassen die Blutung als die primär pathologische Veränderung auf, betrachten die Nekrosen aber, durch die Hämorrhagien bedingt, als das Sekundäre. Andere hinwiederum verfechten die Ansicht, daß die Nekrose das Primäre sei und die Hämorrhagie eine Folge derselben. Die dritte Gruppe wieder hält sowohl die Nekrose als auch die Blutung für eine sekundäre Erscheinung.

Bevor ich auf diese verschiedenen Theorien eingehe, die sich nach der Entdeckung und Beschreibung der Nekrosen durch Balser im Jahre 1882 bilden konnten, will ich in kurzen Worten darauf hinweisen, daß die Hämorrhagien schon lange vorher beobachtet sind und, soweit ihre Pathogenese berücksichtigt worden ist, die verschiedenartigsten theoretischen Erklärungen gefunden haben. Der größte Teil der Arbeiten, die in dieser Beziehung erwähnt werden können, sowohl vor 1882 als auch derjenigen nach 1882, die das Verhältnis zwischen Nekrose und Blutung nicht scharf hervorheben, müssen mehr oder weniger als kasuistisches Material für meine Arbeit betrachtet werden.

William Lavrence (24) spricht bei dem Bericht eines Falles (1831) von einer tiefdunkelroten Farbe des Pankreas, die sehr stark von der Färbung der anliegenden Teile abwich. Die Struktur soll normal gewesen sein.

Oppolzer (26) berichtet im Jahre 1858 über einen Fall, bei dem als auffallendstes Symptom allein die Blutung angegeben wird, die zwischen die Blätter des Mesenteriums in die Umgebung des Pankreas und ins Parenchym stattgefunden hatte.

Von großem Interesse ist es, die Ansicht von Klebs (19) über die Hämorrhagien zu hören. „Sie sind", so schreibt er im Jahre 1870, „von nicht geringer Wichtigkeit. Es treten dieselben ausschließlich in diesen Organen auf, und zwar in Begleitung schwerer Erscheinungen. Daß nichtentzündliche, im interstitiellen Gewebe beginnende Veränderungen die Ursache der Hämorrhagien sind, ist nicht zu bezweifeln, es bleibt kaum etwas anderes übrig, wenn man diese Fälle erklären will, als anzunehmen, daß die Ursache derselben in den sezernierenden Bestandteilen des Pankreas zu suchen sei, vielleicht gerade in einer korrodierenden Wirkung des Sekretes."

Zenker (33) beschreibt 1874 in seinen drei Fällen eine hämorrhagische Infiltration des ganzen Pankreas.

Friedreich (8) bringt 1875 die großen hämorrhagischen Herde in Zusammenhang mit präexistierenden Veränderungen am Gefäßapparat, wie sie bedingt sind durch allgemeine Adipositas, durch Alkohol, durch fettige Degeneration der Blutgefäße, Arteriosklerose usw.

Guillery (10) fand 1879 das Pankreas violett, blutig infiltriert; seine Umgebung zeigte dunkelrote, livide, blutige Infiltration.

Kollmann (16) führt 1880 2 Fälle an, bei denen das Pankreas stark hyperämisch war und sich ein Bluterguß im retroperitonealen Bindegewebe fand.

Haidlen (11) beschreibt in seiner Arbeit 1884 1 Fall, wo im Anschluß an das Wochenbett eine akute Pankreatitis zum Exitus führte: „Das Pankreas war blutig infiltriert, in eine braunrote, blutig suffundierte Masse verwandelt und zeigte mikroskopisch Hämorrhagien im Gewebe

und kleinzellige Infiltration.“ Von Nekrosen wird nichts erwähnt.

Gerhardi (9) verzeichnet 1886 einen mikroskopischen Befund: „Aehnlich wie bei dem von Balser beobachteten Fall handelt es sich um Nekrosen des Fettgewebes mit hämorrhagischen Prozessen in dem die Fettläppchen umgebenden Gewebe.“

Kennan (15) registriert 1896 einen Fall, bei dem das Pankreas „intensiv injiziert“ war, ebenso der Dickdarm, der eine große Besonderheit insofern zeigte, als die Flexura lienalis von sehr dunkler Farbe war und an seiner peritonealen Oberfläche zahlreiche dunkle Hämorrhagien sichtbar waren.

Häufig kommen mit diesen Blutungen Zysten zur Beobachtung, die in diesen Fällen wohl die Veranlassung der Blutung sind. So beschreiben Pepper (28) 1871 und Bauda ch (4) 1885 solche Fälle. Letzterer meint, daß in das vorher veränderte Pankreasgewebe Blutextravasate stattgefunden haben und eine Zyste veranlassen.

Virchow spricht seine Ansicht im Jahre 1887 bei der Diskussion eines Referates von Küster (20) „Zur Diagnose und Therapie der Pankreaszysten“ dahin aus, daß es nichts Selteneres gibt als Blutung im Pankreas und weiter: „Ich halte das für einen der allerseltensten Fälle, der im menschlichen Körper vorkommt, und ich möchte daher auch nicht gerade glauben, daß primäre Extravasate etwa der Grund dieser Art von Veränderung (Zyste, d. V.) sind.“

Alle diese Fälle — und die Literatur weist noch eine beinahe unzählige Menge auf — geben einen Beweis dafür, daß man auf das Vorkommen von Blutungen Gewicht gelegt hat. Deren Zustandekommen aber zu erklären, war bei dem Stande der Kenntnisse über die Physiologie bezw. Pathologie des Organs lange Zeit ein Ding der Unmöglichkeit. Aus demselben Grunde ist das Verhältnis der Hämorrhagien zu den Nekrosen im Fettgewebe sowohl wie im Pankreas

selbst lange Zeit von den Autoren nicht richtig gewürdigt worden. Viele begnügen sich in ihren Arbeiten mit der Konstatierung, daß neben der Blutung Nekrosen sich vorfinden.

Dickhoff (7) nimmt 1894 bereits einen präzisen Standpunkt in dieser Frage ein: „In unmittelbarer Umgebung des Blutherdes sind die Drüsenläppchen und zerstreut kleinere Partien des Fettgewebes nekrotisch", und weiter: „es handelt sich also um eine nicht ganz frische Blutung in und um das Pankreas, die zu umfangreicher Gewebszerstörung geführt hat." Also das Primäre ist die Blutung, die ihrerseits in ihrer Umgebung zur Gewebszerstörung und zur Nekrose führte.

Aehnlich spricht sich Körte (17) 1896 aus: „Die Nekrose des Pankreas ist meist eine Folge der Blutung." Er glaubt, die Nekrosen derart entstanden, daß die hämorrhagisch infiltrierten Teile des Pankreas, nachdem die Kranken den ersten Anfall der Krankheitserscheinungen überstanden haben, nekrotisch und durch reaktive Entzündung sequestriert werden. Im Jahre 1904 fand derselbe Autor (18) die hämorrhagische Form der Pankreatitis, die meist in 2—4 Tagen unter ausgedehnten subperitonealen Blutungen verlaufe, häufig mit disseminierter Fettnekrose vergesellschaftet.

Mikulicz (25) faßt die Nekrose 1903 als einen Folgezustand der Hämorrhagie auf.

Lange (21) spricht sich in seiner Dissertation 1907 folgendermaßen aus: „Was nun speziell die Beziehungen der Pankreasblutung zur Fettgewebsnekrose betrifft, so liegt das Verhältnis jedenfalls so, daß Pankreasblutung zu Fettgewebsnekrose führen kann, aber auch umgekehrt aus irgendeiner Pankreasaffektion hervorgegangene Fettgewebsnekrose eine Prädisposition zu Blutungen schafft, wenn z. B. die Nekrose bis an die Gefäße heranreicht und dieselben mit in

die Nekrose eingezogen werden oder ihre Stütze verlieren und durch den hier herrschenden Blutdruck zerrissen werden."

Diese letzte Ansicht, daß der primäre Prozeß die Nekrose sei, vertreten Balser, Langerhans, Seitz, Chiari und andere.

„Jedenfalls", sagt Balser 1882 bei Publikation seiner bekannten Schrift, „handelt es sich um disseminierte, mit Hämorrhagien verbundene Fettnekrose und zugleich um eine schwere Blutung um das Pankreas herum, ohne andere erklärende Ursache der Blutungen als die Fettnekrose."

Langerhans (1890) glaubt für das Entstehen von Blutungen das Konfluieren zahlreicher Nekrosen anschuldigen zu können, wodurch eine Lösung des das Pankreas einhüllenden Fettgewebes von der weiteren Umgebung durch Dissektion zustande kommt.

Seitz (31) 1892 hält die Fettnekrose „für einen wichtigen Ausgangspunkt für die Blutung". Er beschuldigt die übermäßige Wucherung junger Fettzellen als Ursache des Absterbens des sie umgebenden Gewebes. „Allein durch dieses Absterben und seine große Ausdehnung kommt ein Zugrundegehen der Gefäßwände und damit Blutung zustande." Zum Beweise führt er seine Beobachtung an, daß die abgestorbenen Teile des Fettgewebes oft ganz umhüllt sind von hämorrhagischer Infiltration der Umgebung von rostroter bis schwarzbrauner Farbe.

Chiari (5) veröffentlichte 1895 zwei Fälle, die von besonderem Interesse für die Genese der Hämorrhagien sind. In dem einen Fall sah er die Blutgefäße um die Herde „öfters stärker" ausgedehnt, während in dem anderen Fall an einer Stelle der Peripherie des nekrotischen Herdes Blutungen in geringem Grade eingetreten waren. Die umschriebenen Nekrosen sieht der Autor als „zuerst" entstanden an.

Freilich gibt es eine Reihe von Autoren, die auf Grund eigener Beobachtung zulässiger Fälle oder auf Grund von theoretischen Erwägungen oder ausgehend von den Resul-

taten ihrer Tierexperimente in ihrer Meinung weder der ersten Gruppe noch der zweiten Gruppe von Autoren zuzurechnen sind.

Schon 1870 sprach Klebs, wie ich schon erwähnte, die Vermutung aus, daß die Ursache von Hämorrhagien wohl „in den sezernierenden Bestandteilen des Pankreas zu suchen sei, vielleicht gerade in einer korrodierenden Wirkung des Sekretes".

Langerhans meint 20 Jahre später: „Es wäre das einfachste, anzunehmen, daß beim Stoffwechsel in oder an die Zelle irgendeine schädliche Substanz herantritt und die Zersetzung des Oeltropfens bedingt. Aber leider fehlt hierfür jeder Anhaltspunkt."

In dieser Beziehung hat Hildebrand endlich Klarheit geschaffen durch aufs deutlichste bewiesene Experimente, die sein Schüler Dettmer (6) ausführte: „Weder Blutung noch die Fettgewebsnekrose sind das Primäre, sondern diese sind sekundäre Folgen von Erkrankungen des Pankreas." Die Hyperämie und Blutung seien auf eine mehr oder weniger energische Einwirkung des eiweißverdauenden Fermentes, des Trypsins, zu beziehen.

Denselben Standpunkt nimmt Truhart (32) ein. Er spricht in seinem Werke 1902 von dem Trypsin „als Pionier des Steapsins". Er gründet seine Ansicht auf die korrodierende Wirkung des Trypsins, die es ausübt auf seröse Hüllenmembranen und selbst auf Muskelsubstanz. Er glaubt, daß der wechselvolle Symptomenkomplex, welcher bei der multiplen abdominalen Fettgewebsnekrose dem klinischen Krankheitsbilde ein ganz eigentümliches Gepräge verleiht, in unmittelbarem Abhängigkeitsverhältnisse stehe von den vielfachen Komplikationen, welche durch den gewebezerstörenden Einfluß des eiweißverdauenden Fermentes, des Trypsins, hervorgerufen werde.

Zwar hat diese Fermenttheorie und speziell die Theorie über das Abhängigkeitsverhältnis der Fettgewebsnekrosen

von den Pankreasaffektionen nicht überall Anerkennung gefunden, so daß 1898 Oser (27) sagen konnte, daß „die Beziehung der Fettnekrosen zu verschiedenartigen Prozessen: zur Pankreatitis haemorrhagica, zum Abszeß, zur Blutung und zur Nekrose . . . häufig völlig im unklaren sind; wir wissen in der Regel nicht, was Ursache, was Wirkung oder ob sie nicht nebeneinander aus derselben Quelle stammen."

Man hat ferner bakterielle Einflüsse als primäre Ursache geltend gemacht, Bakterien, die aus dem Darm in das Pankreas einwandern und dort ihre zerstörende Wirkung entfalten, Ponfick (29) u. a. oder man hat die Galle beschuldigt, die infolge eines Wegehindernisses in den Ductus pancreaticus gelangt und vielleicht das Trypsinferment aktiviert.

Im großen und ganzen kann man nach obiger Literaturangabe den Schluß ziehen, daß die meisten der Autoren in ihren Arbeiten, soweit sie Experimente betrafen, ihr Hauptgewicht auf die Erzeugung der Nekrosen legten, durch die sie hofften, ein den menschlichen Verhältnissen entsprechendes pathologisches Bild hervorzubringen. Es mag dieser Eifer der Experimentatoren dadurch erklärt werden, daß sich an die Entdeckung der Fettnekrosen durch Balser zahlreiche wissenschaftliche Fragen über die Entstehungsweise derselben knüpften, die zu lösen Theorien und Hypothesen aufgestellt wurden und experimentelle Versuche an Tieren notwendig machten. Die Blutungen dagegen hat man, wenngleich ihnen vielfach, wie ich oben zeigte, auch ein erhöhtes Gewicht beigelegt wurde, mehr als ein zufälliges Symptom angesehen. Dettmer äußert sich in dieser Beziehung dahin, daß die Hämorrhagien, die er bei seinen Experimenten erzeugte, gewissermaßen als ein „zufälliges Symptom" anzusehen seien. Er wollte, wie bekannt, die Wirkung des Steapsins auf das Pankreas erforschen, mußte sich aber, weil das fettspaltende Ferment rein nicht von den chemischen Fabriken geliefert werden konnte, eines Umweges be-

dienen, um die Wirkung dieses Fermentes zu eruieren. Zu diesem Zwecke mußte er die etwaige Wirkung der beiden anderen Fermente, des diastatischen wie des eiweißverdauenden, des Trypsins, in den Gesichtskreis seiner Beobachtung ziehen. So fand Dettmer, daß bei seinen Experimenten, wo er reines Trypsin von der Firma Merck in Darmstadt anwandte, Blutungen und nicht Nekrosen, wie es Jung in seiner Dissertation zu vermuten glaubte, entstanden. Mithin durfte er sich den Schluß erlauben, daß das Trypsin keine Fettnekrosen im Balser-Langerhansschen Sinne zu erzeugen vermag, daß es aber mehr oder weniger starke Blutungen zustande bringt, „wohl durch eine Aetzwirkung auf die Gefäße". Die Konstatierung dieser Tatsache, daß Trypsin bei sehr intensiver Einwirkung Hyperämie und Blutung und nicht Nekrose hervorruft, steht in diametralem Gegensatz zu der Behauptung Jungs, der erklärt, „es liegt nahe, diese Fettgewebsnekrosen zum Teil dem Fett emulgierenden und Fett zersetzenden Enzym des Pankreassaftes zuzuschreiben, größtenteils aber dem eiweißzersetzenden Enzym."

Es haben auch andere Autoren versucht, mit Trypsin Blutungen hervorzurufen, aber wie z. B. Hlava (13) mit negativem Erfolg. Pólya (30) glaubt eine Erklärung für diese Mißerfolge darin zu sehen, daß Hlava zu geringe Konzentrationen von Trypsinlösungen verwandte, die wohl im Reagenzglas eine eiweißverdauende Wirkung zeigten, dieselbe aber nicht gegenüber lebenden Gewebe zu entfalten imstande waren.

Pólya hat sich nun mit positivem Resultat mit der Ergründung der lokalen Wirkung des Trypsins auf das Pankreas befaßt. Er konnte unmittelbar nach der Trypsininjektion eine Blutung in der Bauchspeicheldrüse, und zwar „diffus in einzelnen Azinis" konstatieren. „Dann flossen diese punktförmigen Blutherde zusammen und breiteten sich oft mit wunderbarer Schnelligkeit über einen großen Teil

der Drüse aus.“ Diesen Blutungen gingen Hyperämie und Zyanose voraus, er konnte sogar nach einigen Stunden ein beträchtliches Oedem beobachten, Erscheinungen, von denen er sagen konnte: „es läßt sich kaum streiten, daß das Trypsin in diesen Fällen nur lokal auf das Pankreas wirkt.“

Auch an anderen Geweben als am Pankreas wollte man die Wirkung des Trypsins eruieren. So injizierte Achalme (1) subkutan in das Unterhautbindegewebe einer hinteren Extremität eines Meerschweinchens Trypsinlösung und konnte die Beobachtung machen, daß weit über die Injektionsstelle hinaus bis über die Hälfte des Unterleibs sich Veränderungen einstellten. Dieselben bestanden zuerst in einem lokalen Oedem und seröser Exsudation; nach 3—4 Stunden sah die Haut wie mazeriert aus, die Haare fielen aus. Blieben die Tiere leben, so bildete sich nach 15 Stunden ein Schorf, nach mehreren Tagen ausgedehnte Narben. Mikroskopisch zeigte die infiltrierte Flüssigkeit rote Blutkörperchen. In einem späteren Stadium der Veränderungen sah er außerdem eine Diapedese polynukleärer Leukozyten.

Pólya selbst sah eine lokale Wirkung an der Ohrhaut, unter der Bauchhaut, am Orbitalfettgewebe, am Bindegewebe des Halses, durch Auftropfen am Darm, wo eine starke Hyperämie in 2—3 Minuten, dann punktförmige Blutungen sichtbar wurden. „Es ist klar, daß alle diese Veränderungen auf eine lokale Giftwirkung des Trypsins zurückzuführen sind.“

Auch uns ist es bei der experimentellen Erzeugung von Pankreaserkrankungen beim Hunde eine auffallende Tatsache gewesen, daß bei unseren Versuchen oft im Anschluß an den Eingriff im Pankreasgewebe bezw. im Fettgewebe um das Pankreas sich Hämorrhagien bei vorausgegangener starker Erweiterung der Gefäße zeigten und vielfach so schnell, daß, bevor noch die Laparotomiewunde geschlossen wurde, kleinere, ja größere Blutungen beobachtet werden

konnten. Wir legten uns nun die Frage vor, in welcher Weise die Blutgefäße geschädigt würden, ob eine Arrosion stattfände, ob eine Nekrose der Gefäßwände eintrete oder ob eine andere Ursache wirksam wäre. Diese Verhältnisse sind zurzeit noch wenig geklärt, wenngleich einige Theorien aufgestellt sind, die die Art und Weise des Zustandekommens der Blutungen zu deuten versuchen. Achalme glaubt auf Grund seiner histologischen Untersuchungen, daß vasomotorische Einflüsse die Hauptrolle spielen; es träte, meint er, eine Paralyse der Gefäße ein; eine Erweiterung derselben bedingt alsdann eine Durchlässigkeit der Gefäßwände für Serum und Blutkörperchen. Herr Oberarzt Dr. Rosenbach hat mir überlassen, dieser Frage experimentell näher zu treten, um zu ergründen, in welcher Weise bei einer Blutung das Trypsin auf das Gefäßrohr selbst wirkt. Die Beantwortung dieser Frage erforderte aber andere Experimente, wie sie bisher von den Autoren vorgenommen sind, die ihrem Zweck entsprechend sich begnügten, Blutungen, wie sie bei Pankreasversuchen am Hunde beobachtet waren, an anderen Körpergeweben zu erzeugen. Damit war die lokale Wirkung des Trypsins, insofern als dieses Ferment imstande ist, Blutungen hervorzurufen, klargelegt. Auch wir haben uns von der lokalen Wirkung des Trypsins bei unseren Versuchen überzeugen können; gleichzeitig waren sie aber geeignet, über die bei Blutungen bewirkten Veränderungen Aufklärung zu geben. Man mußte darauf ausgehen, dieselben unter dem Mikroskop bei vorhandener Zirkulation beobachten zu können, was bei den bisherigen Versuchen nicht geschehen ist. Es erschienen daher die Zirkulationsverhältnisse an der Zunge des Frosches am geeignetsten zu sein, diese Verhältnisse aufzudecken.

Ferner verwandten wir bei unseren Versuchen das Mesenterium der Frösche, das ebenfalls die Möglichkeit gewährt, unter dem Mikroskop die Veränderungen in der Zirkulation mit dem Auge wahrzunehmen.

Derartige Versuche sind m. E noch nicht vorgenommen worden, und doch können sie nach mancher Richtung hin, übertragen auf die Gefäße des Pankreas, zur Pathogenese der Blutungen bei den Pankreasaffektionen ein bedeutendes beitragen: ist man doch imstande, mit eigenen Augen die Veränderungen wahrzunehmen, die man bei den bisherigen Versuchen an den Hunden bezw. bei den Operationen und Sektionen des Menschen als fertige Tatsache sah.

Ich habe nun bei den Versuchen mich lediglich, wie ich oben bereits erwähnte, einmal der Zunge, zum andern des Mesenteriums der Frösche bedient. Die Zunge klappte ich hervor, befestigte sie mittelst Nadeln über einem Ausschnitt eines Brettes, so daß man unter dem Mikroskop keine Schwierigkeit hatte, die etwaigen Veränderungen zu bemerken. Mit dem Mesenterium, daß ich mir nach einem Seitenschnitt am Bauch hervorzog, verfuhr ich ebenso. Der Frosch selbst wurde an seinen vier Extremitäten auf dem Brett aufgespannt und mit feuchter Gaze bedeckt. Als Versuchsmedien bediente ich mich verschiedener flüssiger Stoffe, deren Einwirkung auf die Zirkulation ich eruieren wollte. Das bei meinen Versuchen verwandte Trypsinpulver stammte von Grübler. Um über dessen Wirksamkeit unterrichtet zu sein, stellte ich mehrfach Kontrollproben an, die ein positives Resultat ergaben: Hartes Hühnereiweiß in eine Lösung gebracht, wie ich sie bei meinen Versuchen anwandte, wurde, nachdem das Reagenzglas in einem Brutschrank 12—24 Stunden bei 37° C gestanden hatte, zum größten Teil verdaut. Das Pulver enthielt kein fettspaltendes Ferment. Die Flüssigkeit wurde aufgetropft oder injiziert. Ferner habe ich durch Unterbindung der venösen Gefäße eine künstliche Stase erzeugt und damit eine Schädigung der das Gefäßrohr bildenden Zellen zu bewirken gemeint. Ich ahmte durch diese Versuche die bei Pankreasaffektionen vorgefundenen eventuell möglichen Zirkulationsstörungen nach. Erwähnen will ich noch, daß ich die ersten Frösche kurarisiert

habe, dieses aber später aufgab, weil mir die Herzkraft der Tiere durch dieses Gift beeinflußt zu werden schien.

In der ersten Versuchsreihe habe ich die Zunge mit verschiedenen Lösungen betropft. Es zeigten sich bei Anwendung einer Suprareninlösung, daß nach ca. 40 Minuten kleine Blutaustritte aus den kleinen Kapillaren erfolgten (1)[1]. Dieselben müssen wohl auf irgendeine chemische Einwirkung des Suprarenium hydrochloricum zu beziehen sein und nicht auf Stase, weil sowohl in den größeren wie kleineren Gefäßen eine gute Zirkulation bestehen blieb. Mit einer 10 %igen Trypsinlösung betupft, zeigten sich bereits nach 20 Minuten zahlreiche Blutungen (3). Jedoch konnte ich durch eine Mischung von Suprarenin- und Trypsinlösung keinen Erfolg erzielen (2).

In der zweiten Versuchsreihe habe ich in das Gewebe der Zunge diese verschiedenen Lösungen injiziert, so daß dieselben direkt die Gefäße umfließen und eine direkte Wirkung auf die Zellen des Gefäßrohres ausüben konnten. Die Injektion nahm ich so vor, daß der Einstich mitten zwischen die beiden großen Gefäße der Zunge erfolgte, wodurch ein Anstechen der Gefäße vermieden werden konnte. Bei zwei Versuchen, bei denen ich Suprarenin allein anwandte, hatte ich ein negatives Resultat (4, 7). Jedoch zeigten sich bei einem Mißerfolg (8) bei Injektion einer Mischung von 10 %igem Trypsin und Suprarenin zweimal Blutungen (5, 10). Bei dem einen Versuche traten solche nach 10 Minuten auf; bei dem zweiten Versuche konnte ich folgendes beobachten: Es bildete sich zuerst an der Einstichstelle eine glasige, helle Aufschwemmung, bald darauf verteilte sich die Flüssigkeit über die ganze Zunge. Dieselbe nahm einen bläulichen Farbenton an, der wohl durch Diffusion des roten Blutfarbstoffes bezw. Diapedese roter Blutkörperchen hervorgebracht sein konnte. Nach 20 Minuten zeigte sich in der Mitte der Zunge ein dunkelrotes, steck-

1. Diese Zahlen betreffen die in der Statistik angegebenen Versuche.

nadelkopfgroßes Gebilde. Die Blutgefäße gehen z. T. hinein, so daß sich diese Hämorrhagie in kurzem bedeutend vergrößert. Nach ca. 30—40 Minuten sind um diese größere Blutung an der einen Seite 4 kleinere Hämorrhagien entstanden. Diese zeigen die auffallende Tatsache, daß alle von einem Gefäß durchflossen werden, so daß also eine elipsoide Gestalt der Blutung zustande kommt.

Als ich 10 %ige Trypsinlösung allein injizierte, zeigten sich in zwei Fällen (11, 17) Blutungen. In zwei anderen Fällen (6, 9) waren solche nicht zu erzeugen; eine Blutung, die sich sofort nach Injektion fast momentan über die ganze Zunge erstreckte, ist wohl auf eine Verletzung eines Gefäßes zu beziehen. Jedoch zeigte sich in beiden Fällen starke Blutfüllung der kleinen und großen Gefäße, eine Tatsache, die auch von früheren Experimentatoren (Hildebrand, Jung, Pólya u. a.) bei ihren Versuchen mit Trypsin bezw. Pankreassaft beobachtet ist.

Diese Versuche, die ich bisher angestellt habe, hatten einen verschiedenen Zweck. Mit der Injektion bezw. Auftropfen von Suprareninlösung wollte ich eine Ischämie erzeugen und eruieren, ob und in welcher Weise eine solche künstlich geschaffene Anämie wirkt, ob sie allein schon imstande ist, eine solche Schädigung der Gefäßwände zu bewirken — sei es infolge einer Ernährungsstörung, sei es infolge einer anderen Ursache — daß eine Hämorrhagie entsteht. Inauguriert sind diese Versuche von Erb, in denen er bekanntlich auf die Wirkung des Adrenalin auf Epithelien hinwies. Es scheint aber, als ob die Blutleere eine zu geringe Bedeutung für die Gefäße hat und nicht imstande ist, Blutungen in das Gewebe eintreten zu lassen. Der erste Fall, in dem ich nach 45 Minuten kleine Blutaustritte sah, kann wohl kaum zugunsten des Einflusses des Suprarenin sprechen. Gegen einen solchen aber sprechen Versuche 4 und 7 und die Versuche, die ich durch Mischung von Suprarenin und 10 %iger Trypsinlösung anstellte. Versuche 2 und 8 ergaben ein vollkommen negatives Rusultat. Bei 5 und 10

ergab die Injektion makroskopisch erkennbare Blutungen. Ich komme auf die Begründung dieser Versuche später zurück. Durch das positive Resultat der Versuche 5 und 10 bin ich veranlaßt worden, bei den späteren durchweg stärker konzentrierte Lösungen zu verwenden. Es zeigte sich hierbei das übereinstimmende Resultat, daß ich in allen Fällen ein positives Ergebnis erzielte. Im Fall 12 zeigten sich bereits nach 10 Minuten punktförmige Blutungen, mit denen innerhalb von 30 Minuten die ganze Zunge bedeckt war. Im Fall 13 zeigten sich solche nach 20 Minuten, im Fall 16, bei dem ich 40 %iges Trypsin anwandte, waren die erst nach 20 Minuten auftretenden Blutungen weniger zahlreich.

Ohne Zweifel war es auf das Konto der stärkeren Konzentration der Trypsinlösung zu schieben, daß alle drei Versuche positiv ausfielen. Um nun aber sicher zu gehen, daß in der Tat das Trypsinferment als solches die Blutungen hervorruft und daß nicht etwa andere in dem Pulver sicher noch vorhandene Substanzen ebenfalls bezw. allein die Hämorrhagien hervorriefen, zerstörte ich das Trypsinferment durch mehrmaliges Aufkochen der Lösung vollkommen und injizierte dann sowohl von dieser gekochten Lösung als auch von seinem Destillat allein in die Zunge und hatte beide Male ein negatives Resultat, sowohl nach 40 bezw. nach 45 Minuten keine mikroskopisch sichtbare Blutung. Zur Kontrolle injizierte ich von der ungekochten Trypsinlösung; es traten hier wie im Fall 16 nach ca. 10 Minuten schwere Blutungen ein, sowohl aus den Kapillaren wie aus den größeren Gefäßen. Die Zirkulation im Bereiche dieser Blutungen war auch noch nach 30 Minuten eine gute.

Daß Ischämie als solche keine Schädigung an den Gefäßen schafft, zeigt der negative Ausfall der Versuche 2, 4, 7, daß andererseits Trypsin die Ursache für Blutung sein muß, zeigen zur Evidenz Versuche 11 und 17, noch mehr als diese aber 12, 16, 13, weil hier wohl noch ein anderer Faktor, die höhere Konzentration der Lösung, hinzukam

und somit eine schnellere Wirkung eintreten konnte. Diese Gegenüberstellung beweist schon zur Genüge, daß bei den Versuchen, bei denen ich die Injektion mit der Mischung von Trypsin und Suprarenin vornahm, dem letzteren die untergeordnete, jenem aber die überwiegende Rolle zukam, so daß bei Versuch 5 und 10 Blutung eintreten konnte.

Ich habe nun dieses Ergebnis durch weitere Versuche bestätigt gefunden. Ich injizierte die beiden erwähnten Lösungen nicht gemischt, sondern getrennt in die Zunge. Zuerst injizierte ich Suprarenium hydrochloricum und nach 10 bezw. 15 Minuten 20%ige Trypsinlösung. Ich konnte so die jeder Lösung eigentümliche Wirkung bezw. ihren etwaigen Einfluß aufeinander erkennen. Hierbei fand ich wieder bestätigt, daß Ischämie, wie ich oben bereits ausgeführt habe, keine gefäßschädigende Wirkung ausübt. Doch glaubte ich zum mindesten eine Hintenanhaltung der Wirkung des Trypsins erzielen zu können, weil das Trypsin Gefäße vorfand, die durch die Wirkung des Suprarenin kontrahiert waren, infolgedessen mehr geschützt gegen etwaige andere chemische Einflüsse schienen. Diese Voraussetzung hat sich aber als vollständig irrig erwiesen. Im Gegenteil, ich fand, daß trotz der durch das Suprarenin bewirkten Anämie und Kontraktion der Gefäße eine Verzögerung in dem Auftreten von Blutungen nicht eintrat, sondern vielmehr in ganz kurzer Zeit starke Hyperämie und Hämorrhagien hervorgerufen wurden, so wie ich sie bei den früheren Versuchen mit dem gleichen Trypsin gesehen hatte. Nur Versuch 25 zeigte nach Suprarenininjektion einen scheinbaren Widerspruch der oben ausgesprochenen Ansicht. Es trat nämlich nach 15 Minuten eine punktförmige Blutung ein; doch möchte ich diesen Versuch als einen experimentellen Mißerfolg betrachten. Bemerkenswert ist, daß dieser einen Blutung keine weiteren folgten. Versuch 26 und 27 zeigten aber auf das deutlichste selbst nach 30—40 Minuten keine

Blutungen, dagegen bestand während dieser Zeit bei guter Zirkulation in den Gefäßen auffallende Anämie.

Zur Erhärtung meiner oben ausgesprochenen Ansicht können ebenfalls Versuche 28—31 dienen, bei denen in den ersten 10 bezw. 15 Minuten ebenfalls keine Hämorrhagie auftrat. Ich injizierte nun nach diesen Zeiträumen eine $20^0/_0$ige Trypsinlösung und konnte in allen 4 Fällen ziemlich dieselben Erscheinungen zutage treten sehen. Kurz nach Injektion (ca. 5 Minuten) trat ein Nachlassen der vorher bestehenden Anämie ein. Die Blutgefäße füllten sich stärker, es trat eine allgemeine, zum Teil sehr starke Hyperämie ein. Außerdem trat eine Diapedese roter Blutkörperchen ein, die zu einer blauroten Färbung des Gewebes führte. Nach weiteren 5—7 Minuten traten dann ganz charakteristische, punktförmige Blutungen ein, deren Entstehen ich z. T. unter dem Mikroskop auf das deutlichste verfolgen konnte. Es wurden zumeist kleine Kapillaren getroffen, die eine Läsion ihrer Wandung zeigten, aus der die Blutkörperchen in das Gewebe fließen konnten. Es geschah dieses in so kurzer Zeit in ausgiebiger Weise, daß bereits innerhalb von 10 Sekunden es unmöglich war, die Läsionsstelle des Gefäßes aus dem herumliegenden Bluthaufen zu erkennen.

Daß vasokonstriktorische Mittel, wie Suprarenin, keine Blutungen hervorrufen, habe ich bereits gezeigt. Ich glaube die Resultate der Versuche 5 und 10 entweder darauf zurückführen zu dürfen, daß bei einer Mischung von Suprarenin mit Trypsin das tryptische Ferment vor der vasokonstriktorischen die prävalierende Wirkung hat, oder aber es läßt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit der Ausfall dieser bezw. der Versuche 28—31 die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß Suprarenin nur die größeren Gefäße in Kontraktionszustand setzt, d. h. solche, welche glatte Muskelfasern besitzen, während es die Kapillaren, aus denen vorzugsweise die Blutungen eintreten, gar nicht

angreifen kann. Mithin wäre es denkbar, daß auf die Kapillaren — da ja für diese Suprarenin keine Rolle spielt — das tryptische Ferment, ohne behindert zu werden, seine eiweißverdauende Wirkung entfalten kann, die dann die Hämorrhagie bedingt.

Bei meinen weiteren Versuchen ließ ich eine andere schädigende Ursache auf die Gefäße einwirken. Ich injizierte eine 20%ige Trypsinlösung; bereits nach 5 Minuten traten Blutungen ein; nun unterband ich eine Hauptvene, um zu sehen, ob diese künstlich geschaffene Stase einen Einfluß hat. In der Tat traten innerhalb drei Minuten weitere sehr starke Blutungen ein (17). Als ich aber Stase allein die schädigende Ursache sein ließ (18), konnte ich trotz guter Pulsation der Arterien, trotz Ausdehnung der Venen ad maximum und vollständiger Stase außer geringer Diapedese nach 40 Minuten keine Blutung unter dem Mikroskop wahrnehmen. Nach 45 Minuten injizierte ich 20%ige Trypsinlösung, worauf innerhalb 10 Minuten Diapedese aus den kleinen Gefäßen und flächenhafte Blutungen aus den größeren Gefäßen eintraten. Wir sehen aus diesem letzten Versuch, daß Stase allein in der sonst angewandten kurzen Untersuchungszeit ohne vorhergehende Schädigung der Gefäßwände durch Trypsin keine Blutung entstehen läßt, wohl aber treten solche auf, und zwar in verstärktem Maße als ohne Stase, wenn die Trypsinlösung bereits vorher geschädigte Blutgefäße vorfand, an denen es alsdann seine eiweißverdauende Wirkung um so leichter entfalten kann.

Am Mesenterium nahm ich ähnliche Versuche wie an der Zunge vor; doch muß ich im großen und ganzen sagen, daß die Erfolge, hier unter denselben Verhältnissen Blutungen zu erzeugen, sehr geringe waren. Der Grund hierfür ist mir dunkel.

Nach Injektion einer 20%igen Trypsinlösung und bei anfänglicher Feuchthaltung des Mesenteriums mit derselben

Lösung waren nach 15 Minuten noch keine Blutungen eingetreten (20). Ein weiteres Feuchthalten mit menschlicher Galle bewirkte punktförmige Blutungen an 2 Stellen bei guter Zirkulation sowohl der kleinen wie der großen Arterien und Venen. Eine weitere Beobachtung — im ganzen 40 Minuten — ergab keine anderen Veränderungen. Bei einem 2. Versuche am Mesenterium (21) injizierte ich wieder und hielt dasselbe nur mit Trypsinlösung feucht; auch hier traten trotz allmählicher fortschreitender Stase der Venen nach 37 Minuten und schwacher Zirkulation in den Arterien keine Blutungen ein. Da bei diesem 2. Fall bei Injektion von Trypsin wie im Fall 20 keine Blutung entstand, bei 21 aber eine solche durch Auftropfen von Galle hervorgerufen wurde, bei 20 dagegen das Mesenterium allein durch Trypsinlösung feucht gehalten wurde, so bin ich geneigt, dem Einfluß der Galle beim Zustandekommen der Blutung die Hauptrolle zuzuerteilen. Da ich bei Versuch 20 und 21 aus unbekannten Gründen keine Wirkung mittels Trypsin erzielen konnte, habe ich im Versuch 23 durch Zusatz von Galle als Kinase die Fermentwirkung erhöht. In der Tat sah ich nach ca. 40 Minuten Blutung auftreten.

Eine auffallende Tatsache konnte ich sowohl bei 21 wie 23 konstatieren. In beiden Fällen trat sofort nach Injektion der betreffenden Flüssigkeit eine Stase der kleinsten Gefäße ein, und zwar derjenigen, die im Bereich zweier größerer Gefäße verliefen. Die Kapillaren erweiterten sich stark. Trotz dieser Stase, die auch die größeren Venen in sich einbezog, möchte ich kaum die bei 23 eingetretene Blutung auf die Stase beziehen, da bei 24 trotz 75 Minuten und trotz vollkommener Stase nach Unterbindung der Venen keine Blutung eintrat. Bei Versuch 24 konnte ich eine eigentümliche Beobachtung machen. Ich bemerkte an einer Stelle, wie eine Arterie eine Vene, deren Verlauf bis zu einer großen Vene ich verfolgen konnte, komprimierte; darauf durch irgendeine Bewegung des Frosches von der kom-

primierenden Arterie befreit, zeigte die Vene eine Arrosion, so daß sich das Blut in das Gewebe ergießen konnte. Diese Blutung nahm in kurzer Zeit das ganze Gesichtsfeld ein, so daß man nicht weiter verfolgen konnte, ob andere Stellen an dieser großen Blutung noch beteiligt waren. Um nun weiter festzustellen, ob eine Unterbindung allein, also eine Stase, eine Blutung verursachen kann, stellte ich Versuch 24 an, bei dem ich die Hauptvene möglichst tief unterband, um einen etwa möglichen kompensatorischen Rückfluß auszuschließen. Dieser Versuch ergab ein vollkommen negatives Resultat, selbst nachdem die Stase 75 Minuten lang gestanden hatte. Eine Blutung, die dicht unterhalb der Unterbindung stattfand, war wohl auf die um die Vene gelegte Schnur zu beziehen.

Resümee.

1. Das tryptische Ferment bewirkt eine starke Dilatation der Gefäße. Seine eiweißverdauende Wirkung führt zu Hämorrhagien vorwiegend aus den Kapillaren. Die Fermentwirkung wird vielleicht unterstützt durch Stoffwechselstörungen, die in den Endothelien bei der übermäßigen Dilatation eintreten.

2. Versuche, mit vasokonstriktorischen Mitteln, wie Suprarenin, die erwähnte Wirkung zu paralysieren, sind nicht gelungen.

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Hildebrand, in dessen Anstalt ich meine Arbeit anfertigen durfte, bin ich für die Ueberlassung des Themas zu besonderem Danke verpflichtet. Ferner ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Oberarzt Dr. Rosenbach für die in liebenswürdiger Weise gewährten Ratschläge bei Ausführung der Arbeit meinen herzlichen und verbindlichen Dank zu sagen.

Versuche an der Zunge

Lösungen	Auftropfen	Injizieren	Unterbinden	Unterbinden und Injizieren
Supraren. hydrochlor. 1 : 1000	1. Nach 45 Min. an einzelnen Stellen kleine Blutaustritte aus den kleinen Kapillaren; gute Zirkulation	4. Nach 15 Minuten keine wesentlichen Veränderungen 7. Keine Veränderungen 25. Nach 15 Minuten eine punktförmige Blutung aus einem mittelgroßen Gefäß 26. Nach 30 Min. keine Blut., gute Zirkulation auffallende, Anämie 27. Nach 7 Min. Kontraktion der Gefäße, nach 40 Min. keine Blutung, Anämie, gute Zirkulation		
Supraren. hydrochlor. + 10% Trypsin	2. Keine sichtbaren Veränderungen	5. Nach 10 Min. deutlich makroskopisch erkennbare Blutung 8. Keine Blutung, auffallende Blutleere 10. Diffusion von rotem Blutfarbstoff, nach 20 Min. eine Blut., nach weiteren 10—20 Min. vier Blutaustritte		
Supraren. hydrochlor. + 20% Trypsin		28. Nach 15 Minuten keine Blutung; nach Injektion von Trypsin (ca. 5 Minuten) Hyperämie, blaurote Färbung der Zunge, nach weiteren 7 Min. über die Zunge zerstreut mehrere Blutungen		

Lösungen	Anftropfen	Injizieren	Unterbinden	Unterbinden und Injizieren
		29. Nach 15 Minuten Injektion von Trypsin; nach 5 Min. stark zunehmende Füllung der Gefäße und bläuliche Färbung der Zunge, nach 7 weiteren Min. 2 minimale Blutungen, Gefäße ad maximum gefüllt		
		30. Nach 5 Minuten auffallende Anämie, nach 10 Min. Injektion von Trypsin, nach 7 Min. Blutungen.		
		31. Nach 10 Minuten Injektion von Trypsin, Gefäße erweitert, bläuliche Färbung des Gewebes, nach 10 Min. punktförmige charakteristische Blutungen		
Trypsin 10%	3. Nach 20 Min. zahlreiche Blutungen aus den Kapillaren	6. Starke Hyperämie	17. Bei Unterbindung einer Vene erfolgte innerhalb 3 Min. nachdem 1 Injekt. v. Trypsin vorausgegangen war, sehr starke Hämorrh. auf der ganzen Zunge	
		9. Starke Hyperämie		
		11. Nach 20 Minuten punktförmige Blutungen		
		17. Nach 5 Minuten Blutungen		
Trypsin 20%		12. Nach 15 Mluuten die ersten punktförmigen Blutungen		1. 18. Unterbind. allein führte auch nach 40 M. zu keiner Blut.; nach 40 M. Injekt. v. 20% Trypsin, worauf zuerst Diapedese eintrat, bald aber flächenhafte Blutung
		16. Nach 10 Minuten schwere Blutungen		
		13. Nach 20 Minuten Blutungen		

Lösungen	Auftropfen	Injizieren	Unterbinden	Unterbinden und Injizieren
Gekochtes Trypsin 20%		14. Nach 45 Minuten keine Blutungen 15. Nach 40 Minuten bei Anwendung des Destillates der gekochten Trypsinlösung keine Blutung 19. Kontrollprobe zu Versuch 17 und 18; keine Blutungen		

Versuche am Mesenterium.

Lösungen	Injizieren	Injizieren und Betropfen mit Galle	Unterbinden	Unterbinden und Injizieren
Trypsin 20%	21. Keine Blutungen nach 37 Min.! Feuchthalten mit Trypsinlösung	20. Feuchthalten mit Trypsinlösung; nach 15 Minuten keine Blutung; alsdann Feuchthalten mit Galle, alsdann punktförmige Blutungen	24. Nach 75 Min. keine Blutungen	22. Kompression einer Vene durch eine Arterie; alsbald zeigte sich eine Arrosion, aus der die Vene ihr Blut in das Gewebe ergoß
20% Trypsin + Galle	23. Nach 40 Minuten Blutungen			

Lebenslauf.

Ich, Hans Gerhard Erwin Mück, evang. Konfession, bin am 25. Mai 1884 als Sohn des Pfarrers und Kreisschulinspektors Otto Mück zu Domnau (Ostpr.) geboren. Nach anfänglicher privater Vorbildung besuchte ich das Altstädtische Gymnasium zu Königsberg i. Pr. und das Königliche Kaiserin Augusta-Gymnasium zu Charlottenburg, wo ich Ostern 1905 das Zeugnis der Reife erhielt. Nach Absolvierung des 1. Semesters an der medizinischen Fakultät zu Freiburg i. Br. studierte ich die andern neun Semester an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin und bestand hier im Sommer 1907 die ärztliche Vorprüfung; im Mai 1910 beendete ich die ärztliche Staatsprüfung.